

①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 46 048 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
B 65 D 81/26

②① Aktenzeichen: 196 46 048.4
②② Anmeldetag: 8. 11. 96
④③ Offenlegungstag: 20. 5. 98

DE 196 46 048 A 1

⑦① Anmelder:
Horstmann, Michael, Dr., 56564 Neuwied, DE

⑦② Erfinder:
Becker, Franz-Josef, 56567 Neuwied, DE; Cremer,
Karsten, Dr., 53119 Bonn, DE; Horstmann, Michael,
Dr., 56564 Neuwied, DE; Klein, Robert, 56567
Neuwied, DE; Laux, Wolfgang, 65582 Diez, DE;
Trenz, Dirk, 56337 Simmern, DE

⑤⑤ Entgegenhaltungen:
CH 4 34 104

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

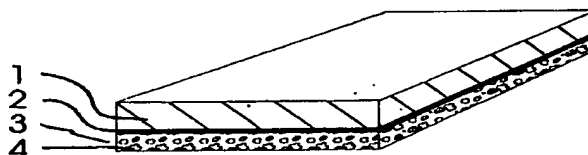
⑤④ Verpackung für Transdermale Therapeutische Systeme

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine Verpackung für transdermale therapeutische Systeme zur Abgabe von Wirkstoffen über die Haut an den menschlichen Körper.

Die Verpackung enthält zum Schutz der verpackten Arzneiform eine innenseitig fixierte Trocknungsvorrichtung. Die Problemstellung besteht darin, die Trocknungsvorrichtung so auszugestalten, daß mit minimalem technischen Aufwand eine mechanische Punktbelastung des Arzneimittels verhindert wird und die Trocknungsvorrichtung nicht zu Lasten des Verbrauchers mit dem Arzneimittel selbst verwechselt werden kann.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die Trocknungsvorrichtung ein in fester Form vorliegendes Trockenmittel dispergiert enthält und flächenförmig ausgestaltet ist. In einer weiteren Ausgestaltung wird eine flächenförmige, das in fester Form vorliegende Trockenmittel dispergiert enthaltende Schicht, gegebenenfalls durch Vermittlung einer kleberbeschichteten Folie, flächig auf dem vorgefertigten Verpackungslaminat befestigt.

Herstellung von Verpackungen für transdermale therapeutische Systeme.



DE 196 46 048 A 1

Die Erfindung betrifft eine Verpackung für Transdermale Therapeutische Systeme.

Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) sind arzneistoffhaltige Pflaster und als solche im Markt eingeführt. Die Verpackung solcher TTS erfolgt durchweg in sogenannte Siegelbeutel, welche aus einer Doppellage eines Laminats bestehen, das wiederum selbst mindestens zwei, in der Regel jedoch mehrere Schichten aufweist. In der Regel ist die nach innen weisende Schicht siegelfähig ausgerüstet; sehr häufig findet bei der Verpackung der Transdermalen Therapeutischen Systeme eine Randeinsiegelung unter Anwendung von Hitze statt, die eine nahezu homogene Verbindung der Siegelschichten des oberen und des unteren Siegellaminates zur Folge hat. Prinzipiell ist jedoch auch eine Kaltsiegelung, zum Beispiel unter Einsatz von Feuchtigkeit, Lösemitteln, oder sonstigen Kontakthilfsmitteln möglich. Da eine generelle Anforderung an solche Packmittel die Dichtigkeit gegen Verluste von teilweise flüchtigen Wirkstoffen ist, weisen übliche Packstoffe für Transdermale Therapeutische Systeme auch eine Barrierschicht auf, welche in der Regel die zur Siegelschicht nächstinnere Schicht darstellt. Diese Barrierschicht kann zum Beispiel aus einer durchgehenden Metallschicht (Aluminium) bestehen, es kommt jedoch im Prinzip auch ein diffusionsdichtes Kunststoffmaterial wie zum Beispiel Polyethylenterephthalat in Frage.

Weitere Schichten, in der Regel außenseitig angebracht, die zum Beispiel aus Papier oder Kunststoffolien bestehen können, dienen zum Beispiel der verbesserten Bedruckbarkeit, der Sicherung vor Zerreißern (Kindersicherheit) oder der modischen Gestaltung. Ein Nachteil der dem Stand der Technik entsprechenden Verpackungen ist das Fehlen von Vorrichtungen, das zu verpackende Transdermale Therapeutische System vor dem Zutritt von jeglicher Feuchtigkeit zu bewahren. In der Regel enthält die meist feuchtigkeits- und wirkstoffdurchlässige Siegelschicht durch Ausgleich mit der Feuchte der umgebenen Luft eingewandertes gelöstes Wasser, welches ein trocken eingelegtes Transdermales Therapeutisches System sogar noch nachträglich befeuchten kann.

Insbesondere wurde beim Stand der Technik nicht bedacht, daß selbst bei Anwesenheit von Barrierschichten und Verwendung vorgetrockneten Packstoffes durch die Siegelzone Luftfeuchtigkeit von außen eindringen kann.

Zur Abhilfe dieses Mangels wurden zwar bereits Trocken-tabletten und andere in der Verpackung miteingeschlossene Trockenmittel vorgeschlagen, solche Möglichkeiten sind jedoch mit den Anforderungen an eine pharmazeutische Verpackung, die vor Verwechslung mit dem eigentlichen Arzneimittel schützen soll, nicht unbedingt verträglich. Außerdem gibt es eine ganze Reihe von TTS, welche aufgrund spezieller Empfindlichkeit der eingesetzten Wirkstoffe bereits gegen sehr geringe Wassermengen bzw. Spuren von Luftfeuchtigkeit sehr empfindlich reagieren und zwar im Sinne einer chemischen oder physikalischen Instabilität. Beispielshaft sei hier auf die beiden Wirkstoffe 17- β -Estradiol und Acetylsalicylsäure eingegangen. Gelöstes 17- β -Estradiol wird durch Zutritt von Feuchte ausgefällt, wobei das betreffende TTS unter Umständen einen Teil seiner therapeutischen Aktivität verliert. Acetylsalicylsäure hingegen wird bereits durch geringe Mengen Wasser durch Esterhydrolyse in die chemischen Komponenten Salicylsäure und Essigsäure abgebaut, was unerwünscht ist und die mögliche Lagerdauer von TTS enthaltend diesen Wirkstoff verkürzt. Die beiden genannten Beispiele sollen keineswegs die Anwendung der beschriebenen Erfindung begrenzen und dienen nur zur beispielhaften Darlegung, da eine ganze Reihe

weiterer Wirkstoffe und auch Hilfsstoffe wasserempfindlich sind.

Das Handelsprodukt "Climara" (Vertreiber in Großbritannien; Fa. Schering) enthält bereits einen miteingesiegelten Beutel aus teilweise feingelochtem Folienverbund, mit feinkörnigem Trockenmittel gefüllt, der auf die Packstoffinnenseite aufgeklebt wurde. Das Produkt selbst ist ein estradiolhaltiges Transdermales Therapeutisches System.

Eine solche Problemlösung weist neben einer aufwendigen Verpackungsgestaltung, die aus Ökologischen Gründen unerwünscht ist, den Nachteil auf, daß das Trockenmittel vom Verbraucher versehentlich als das eigentliche pharmazeutische Produkt eingestuft wird und als Pulver eingenommen wird. Weiterhin übt der geometrisch aufragende Trockenbeutelinhalt einen mechanischen Druck auf die weiche Matrix des Transdermalen Therapeutischen Systems aus, der zu Veränderungen der Freisetzungseigenschaften des Wirkstoffes an den Organismus führen kann.

Aufgabe dieser Erfindung ist daher eine Verpackung für Transdermale Therapeutische Systeme auf Basis eines Verpackungslaminats, bestehend aus siegelfähiger innerer Schicht und außenliegender feuchtigkeitsundurchlässiger Sperrschicht sowie möglichen weiteren Schichten, welche eine vor Feuchtezutritt zuverlässig geschützte Lagerung des verpackten Gutes ermöglicht, ohne daß mit Arzneimitteln verwechslungsfähige und geometrisch aufragende pulverförmige oder tablettenförmige Produkte eingesetzt werden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verpackungslaminat, welches auf der siegelfähigen inneren Schicht oder an Stelle einer solchen eine flächige, in fester Form vorliegendes Trockenmittel dispergiert enthaltende, Schicht in gleichmäßig dicker, flächiger Form enthält.

Erfindungsgemäß wird das dem Stand der Technik entsprechende Grundmaterial der Siegelschicht, sofern diese selbst der Trockenmittelträger ist, durch Anwendung von Scherung, Lösemitteln oder Wärme mit dem Trockenmittel vermischt und mit einer geeigneten Auftragstechnik auf ein Intermediärs substrat oder gleich auf die Sperrschicht oder die Sperrschicht enthaltendes Vorprodukt-Laminat aufgebracht. Zur Vermischung und Beschichtung können im wesentlichen die dem Fachmann bekannten Techniken der Vermischung in Knetern, Zwangsmischem, Einschnucken- oder Mehrschneckenextrudern verwendet werden. Extruder eignen sich insbesondere auch unter Verwendung von Breitschlitzdüsen zur direkten Erzeugung einer gleichmäßig dicken Schicht auf dem verwendeten Substrat oder auch zu einer freitragenden Folie, die dann zur Weiterverarbeitung mit dem übrigen Laminat verleimt werden kann. Der prozentuale Anteil an Trockenmittel dient bereits bei Konzentrationen unter 2 Gewichtsprozent dem erfinderischen Zweck, zumal zahlreiche Siegelmedien selbst als Trockenmittel dienen können, wenn sie über Aufnahmeeigenschaften für Wasserdampf bereits bei niedriger Umgebungsluftfeuchtigkeit verfügen. Allerdings werden besondere Vorteile bei Gewichtsanteilen von 5 bis 30%, insbesondere sogar bei gegebener Verarbeitungsfähigkeit darüber, wirksam. Die Schichtdicke der Siegelschicht beträgt typischerweise zwischen 5 und 50 μ m. Der erfindungsgemäße Nutzen tritt jedoch auch bei davon abweichenden Schichtdicken ein. Der Nachteil eines durchlässigeren Siegelrandes wird bei dickeren Schichten durch den Vorteil der automatisch mitgestiegerten Trockenmittelmengen ausgeglichen.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird auf das vorgefertigte Verpackungslaminat siegelschichtseitig eine flächige, das in fester Form vorliegende Trockenmittel dispergiert enthaltende, Schicht aufgebracht. Die Wasserbindungskapazität pro Beutel liegt typisch bei mindestens 2 mg, bevorzugt 4–30 mg Feuchte.

Entscheidender für die Trocknungswirksamkeit ist jedoch der erreichbare Trocknungsgrad. Dieser kann regelmäßig als ausreichend angesehen werden, wenn das verwendete feste, dispergierte Trockenmittel bei 10% relativer Luftfeuchtigkeit eine Wasseraufnahmefähigkeit von mindestens 1%, bevorzugt über 5% seines Eigengewichts aufweist.

Die Ausführung der Erfindung kann zur bequemeren Herstellung auch so erfolgen, daß die flächige, das in fester Form vorliegende Trockenmittel dispergiert enthaltende, Schicht durch Vermittlung einer kleberbeschichteten Folie flächig auf dem vorgefertigten Verpackungslaminat befestigt wird.

Als Grundmaterial für die erfindungsgemäße, das Trockenmittel enthaltende Schicht eignen sich dem Fachmann bekannte, in der Regel polymere, notwendigerweise jedoch feuchtigkeitsdiffusible Materialien wie zum Beispiel Polyethylen, Synthetikgummi und andere Thermoplasten und Elastomere. Als Trockenmittel sind bevorzugt feste mineralische Stoffe wie Silicagel, Gips, Kupfersulfat etc., jeweils in ihrer wasserfreien Form mit Anteilen von typischerweise 5-45% einzusetzen. Die Korngröße sollte unter etwa 100 µm liegen.

Die Schichtdicke der das Trockenmittel enthaltenden Schicht kann in weiten Grenzen variieren, bevorzugt ist ein Bereich von 10 bis 300 µm.

Beschreibung der Abbildungen

Fig. 1 Erfindungsgemäßes Laminat.

Bezugszeichenliste

- 1 Äußere Schicht oder Schichten des Laminatverbundes
- 2 Sperrschicht
- 3 Siegelschicht
- 4 in der Siegelschicht dispergierte Teilchen von Trockenmittel.

Patentansprüche

1. Verpackungslaminat für Transdermale Therapeutische Systeme, bestehend aus siegelfähiger innerer Schicht und außenliegender feuchtigkeitsundurchlässiger Sperrschicht, **dadurch gekennzeichnet** daß die siegelfähige innere Schicht ein in fester Form vorliegendes Trockenmittel dispergiert in flächiger Form enthält.
2. Verpackungslaminat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Trockenmittel bei 10% relativer Luftfeuchtigkeit eine Wasseraufnahmefähigkeit von mindestens 1%, bevorzugt über 5% seines Eigengewichts aufweist.
3. Verpackungslaminat nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß neben der genannten siegelfähigen inneren Schicht und der feuchtigkeitsundurchlässigen Sperrschicht weitere Schichten aufgebracht sind.
4. Verpackung für Transdermale Therapeutische Systeme, entstanden aus luftdichter Randsiegelung aus zwei Lagen Verpackungslaminat nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dergestalt, daß die siegelfähige innere Schicht nach innen, zum verpackten Transdermalen Therapeutischen System hin weist.
5. Verpackung für Transdermale Therapeutische Systeme, bestehend aus einem aus zwei siegelfähigen Laminatschichten entstandenen Siegelbeutel mit innenseitig fixierter Trocknungsvorrichtung, dadurch ge-

kennzeichnet, daß die Trocknungsvorrichtung flächenförmig ausgestaltet ist und ein in fester Form vorliegendes Trockenmittel dispergiert enthält.

6. Verpackung für Transdermale Therapeutische Systeme nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die flächenförmige, das in fester Form vorliegende Trockenmittel dispergiert enthaltende, Schicht durch Vermittlung einer kleberbeschichteten Folie flächig auf dem vorgefertigten Verpackungslaminat befestigt ist.

7. Herstellungsverfahren zur Verpackung Transdermaler Therapeutischer Systeme in eine Verpackung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche 1-5, auf dem Wege der im kontinuierlichen Prozeß stattfindenden Zufuhr einer oberen und unteren Lage des Laminats nach Anspruch 1 und Einsiegelung der zuvor vereinigten Transdermalen Therapeutischen Systeme in Form von Siegelbeuteln.

8. Herstellungsverfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das in der Verpackung und im Trockenmittel vor der Verwendung enthaltene Restwasser im Prozeß durch Anwendung von Wärme, trockener Luft oder andere trockene Gasmischungen aktiviert wird und unmittelbar anschließend durch Einsiegelung vor dem weiteren Zutritt von Luftfeuchte geschützt ist.

9. Verpackung nach einem oder mehreren der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verpackte Transdermale Therapeutische System als Wirkstoff 17-β-Estradiol enthält.

10. Herstellungsverfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Prozeß bei einer Luftfeuchtigkeit von unter 10% relativer Feuchte ausgeführt wird.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1:

